

DIAGNÓSTICO PRECOCE DE NEFROTOXICIDADE INDUZIDA PELA CISPLATINA EM PACIENTES EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO: QUANTIFICAÇÃO DE ÁCIDO QUINOLÍNICO COMO MARCADOR

PRECOCIOUS DIAGNOSIS OF NEFROTOXICIDADE INDUCED BY THE CISPLATIN IN PATIENTS DURING CHEMOTHERAPHY TREATMENT: QUANTIFICATION OF QUINOLINIC ACID AS A MARKER

Ana Paula Toniazzo¹
Gustavo Müller Lara²
Rejane Giacomelli Tavares³

RESUMO

A cisplatina é um fármaco utilizado para tratamento de vários tipos de tumores, dentre os principais: mama e ovários. Sua indicação é limitada por sua alta neurotoxicidade e nefrotoxicidade. Pacientes tratados com esse quimioterápico exigem um acompanhamento dos efeitos adversos, que atualmente é feito pela dosagem de creatinina sérica. Porém, a avaliação de lesão renal pela dosagem da creatinina sérica não é indicada devido às várias interferências do método, destacando-se a detecção tardia de possíveis agressões aos rins. A dosagem do metabólito endógeno ácido quinolínico tem se mostrado uma forma alternativa mais precoce para acompanhamento de pacientes submetidos ao tratamento com cisplatina.

Palavras-chave: Ácido quinolínico (AQ). Cisplatina. Nefrotoxicidade.

ABSTRACT

Cisplatin is a medicine commonly used for treatment of several types of tumors among the main ones are breast and ovary cancer. the indication is limited by its high potential to be toxic to the brain and kidneys. patients treated with cisplatin demand an attendance of the adverse effects, that nowadays is done by the dosage of serum creatinine. however, the evaluation of renal lesion for the dosage of the serum creatinine is not indicated due to the several interferences of the method standing out the late detection of possible aggressions to the kidneys. Dosage of the endogenous metabolit known as quinolinic acid has been a precocious alternative form for patients' attendance submitted to the treatment with cisplatin.

Keywords: Quinolinic acid. Cisplatin. Nephrotoxicity.

INTRODUÇÃO

Desde sua descoberta, há 40 anos, a cisplatina continua a ser um dos agentes amplamente utilizados na quimioterapia (SHUKLA et al., 2009). Porém, a nefrotoxicidade é a maior preocupação do tratamento, limitando a sua utilidade antitumoral, pois o rim não é

¹ Aluna do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. Email: aninha.toniazzo84@gmail.com.

² Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale. Email: gustavoml@feevale.br.

³ Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Email: rejanetavares@feevale.br.

somente o principal responsável pela eliminação da cisplatina, mas é também o principal sítio de acúmulo do fármaco (SANTOS, 2006).

A medida da taxa de filtração glomerular é a prova laboratorial mais utilizada para avaliação da função renal, sendo o mais sensível e específico marcador de mudanças funcionais renais. Entre os marcadores de função renal, estão a ureia, creatinina, cistatina C, proteinúria e microalbuminúria (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). A busca por um marcador ideal que não sofra influência de fatores extrarrenais, rápido e não dispendioso continua a ser um desafio para o tratamento de alterações na função renal (KIRSZTAJN, 2007).

O ácido quinolínico (AQ) é conhecidamente uma toxina endógena, originada do metabolismo do triptofano, através da via das quinureninas (STONE, 2001). Diversos estudos têm demonstrado a correlação entre níveis sanguíneos aumentados dessa endotoxina e o grau de insuficiência renal (IR), já que sua excreção é basicamente renal (PAWLAK et al., 2001; SAITO et al., 2000). Os pacientes tratados com esse quimioterápico podem apresentar uma elevação dos níveis de ácido quinolínico no organismo. A determinação sérica do ácido quinolínico surge como uma alternativa para o acompanhamento clínico e o diagnóstico precoce da insuficiência renal causada pela nefrotoxicidade da cisplatina, já que seu aumento é detectado antecipadamente às variações da concentração de creatinina (PAWLAK et al., 2001; PAWLAK et al., 2002).

METODOLOGIA

O presente trabalho é um artigo de revisão, contendo artigos científicos das bases eletrônicas disponíveis, como Scielo e Pubmed, através da utilização de palavras-chave, assim com o cruzamento delas através dos métodos booleanos AND, OR e NOT.

Foram selecionados os artigos nos idiomas Inglês e Português, levando em consideração a disponibilidade e a aplicabilidade desses no objetivo proposto no título do artigo, entre as datas de 1993 e 2010.

CISPLATINA

Agentes platinícos são quimioterápicos vastamente utilizados por serem desenvolvidos para superar a resistência celular e reduzir a toxicidade. A cisplatina, desde sua descoberta, contribui para o tratamento de vários tumores, como de ovário e testículos

principalmente (SHUKLA et al., 2009). Inicialmente, foi testada em sarcomas implantados em ratos, revelando ser o antitumoral do grupo da platina mais eficaz. Além de fazer o tumor regredir, a cisplatina evitou recidivas por até 11 meses pós-cura (SANTOS, 2006). O mecanismo de ação da cisplatina está relacionado com sua ligação ao DNA gênomico e/ou mitocondrial. Alterações causadas pela ligação da cisplatina ao DNA genômico afetam os processos de replicação e transcrição e torções na fita de DNA, que dificultam a ação das enzimas de reparo e remodelamento da cromatina, levando a célula tumoral à apoptose (ANTUNES; BIANCHI, 2004). A forma ativa da cisplatina faz ligações covalentes com porções nucleofílicas, principalmente com a guanina, mas também com a citosina e a adenina. Sua toxicidade é atribuída a sua capacidade de formar ligações cruzadas (*cross link*) do tipo interfilamentares e intrafilamentares com o DNA, principalmente com guanina e citosina. Essas ligações causam lesões ao DNA, mas as interfilamentares são mais citotóxicas pelo fato de o processo de reparo ser mais complexo. Todas essas ligações mudam a conformação do DNA e inibem sua síntese, provocando morte celular (PINTO, 2006).

A eficácia da cisplatina cresce quanto maior a dose, porém a terapia com doses elevadas é limitada devido aos seus efeitos colaterais adversos, que incluem náusea, vômito, hipomagnesemia, supressão da medula e sua alta neurotoxicidade e nefrotoxicidade (SANTOS, 2006).

NEFROTOXICIDADE

Os rins são os responsáveis pela eliminação da cisplatina, assim como é um sítio de acúmulo desse fármaco (CAMARGO; SCHOR, 1999). A nefrotoxicidade causada por esse medicamento atinge principalmente os túbulos renais proximais (CAMARGO; SCHOR, 1999; PRICE; SAFIRSTEIN; MEGYESI, 2003), levando à insuficiência renal aguda (IRA) e dano irreversível aos rins, não oligúrica, com proteinúria discreta (típica de lesão tubular) e por excreção aumentada de magnésio (SANTOS, 2006).

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA LESÃO RENAL

Atualmente o acompanhamento do funcionamento renal para pacientes tratados com medicamentos, com ênfase para cisplatina, é feito pela dosagem da creatinina sérica (KIRSZTAJN, 2007; PECOIS-FILHO, 2004). Porém, autores não consideram a dosagem de

creatinina sérica como um bom marcador para avaliar a função renal, pois sua excreção não é constante entre indivíduos através do tempo e sua mensuração varia entre laboratórios (PECOIS-FILHO, 2004). As características próprias dos indivíduos também alteram os resultados finais da dosagem de creatinina. Além disso, para um aumento sérico considerável de creatinina, a função renal deve estar reduzida em cerca de 50% (KIRSZTAJN, 2007). As falhas no teste da creatinina sérica impossibilitam uma detecção precoce da doença renal crônica (KIRSZTAJN, 2007; MONTEIRO, 2006).

FISIOLOGIA E PATOLOGIA RENAL

Os rins são responsáveis por várias funções, como filtração, reabsorção, homeostase, função endócrina e metabólica (SODRÉ; COSTA; LIMA, 2007). Na insuficiência renal crônica, como a que pode ser causada pelo fator iatrogênico do uso da cisplatina, os achados bioquímicos mostram valores aumentados na acidose, nos níveis de magnésio, potássio, fósforo, creatinina, ureia e ácido úrico e valores diminuídos para o cálcio e bicarbonato (COSTA, 2003), também como consequência da IRC, possível anemia pode ser causada por falta de produção da eritropoetina (PAWLAK, 2002). A eliminação dos derivados da via das quinureninas é feita pelos rins. Em casos de insuficiência renal, muitos metabólitos tóxicos são mal excretados pela urina, acumulando-se no sangue, dentre eles, estão a quinurerina, o ácido quinurênico, 3-hidroxiquinurenina, ácido antranílico, ácido xanturênico e AQ (PAWLAK; TANKIEWICZ; BUCZKO, 2001).

Além das alterações bioquímicas anteriores, pacientes com danos renais apresentam ainda alterações no metabolismo de aminoácidos, com destaque ao triptofano (PAWLAK et al., 2001; PAWLAK et al., 2002; SAITO et al; 2000).

ÁCIDO QUINOLÍNICO

O TRP é um aminoácido essencial que participa da síntese protéica em todas as células (RUDDICK, 2006). É metabolizado em vias como a da síntese da melatonina e serotonina, em nível de sistema nervoso central e, hepaticamente, participa da via das quinurerinas (SAS et al., 2007; MOFFETT, 2003). A principal rota de metabolismo e menos conhecida é a via das quinurerinas (SAS, 2007; SCHWARCZ; PELLICCIARI, 2002), onde o TRP é catabolizado e produz metabólitos que incluem cofatores essenciais,

neurotransmissores, agonistas ou antagonistas, neurotoxinas, imunomoduladores, carcinogênicos e antioxidantes (PAWLAK et al., 2001). Em condições fisiológicas, o TRP é convertido pela via das quinurerinas em NAD⁺ (TING; BREW; GUILLEMIN, 2009).

Em pacientes com IRC, o aumento da degradação do TRP pela via das quinurerinas ocorre seguido do aumento de seus metabólitos no plasma (PAWLAK et al., 2002; SCHROCKSNADDEL et al., 2006), com destaque ao ácido quinolínico (AQ) (RAHMAN et al., 2009).

O ácido quinolínico é um ácido fraco (SAS, 2007) e uma potente toxina endógena presente normalmente em concentrações baixas no cérebro (TAVARES et al., 2002). Porém apresenta significativos aumentos cerebrais em casos de IRC devido a falhas na sua excreção (PAWLAK et al., 2002).

O efeito neurotóxico do AQ ocorre devido a sua ação no sistema glutamatérgico ao ativar uma subpopulação de receptores pós-sinápticos de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato) (TAVARES et al., 2002; STONE, 1993; STONE, 2001). A ativação desses receptores NMDA ocasiona uma massiva entrada de cálcio nos neurônios alvos, desencadeando sua degeneração e aumento da liberação neuronal de glutamato, inibindo sua recaptação pelos astrócitos, o que aumenta sua concentração no microambiente, causando neurotoxicidade (GUILLEMIN et al., 2005). Desse modo, essa toxina endógena está envolvida em processos neurodegenerativos, como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, epilepsia, esclerose múltipla, esquizofrenia, depressão e ansiedade (STONE, 2001; MACKAY et al., 2006; RUDDICK et al., 2006). Estudos também comprovam sua participação na patogênese de doenças neuroinflamatórias, como síndrome de demência adéctica (STONE, 2001; SOUZA et al., 2003; GUILLEMIN et al., 2005), em processos inflamatórios (SAS, 2007; TING; BREW; GUILLEMIN, 2009), de respostas imunes (SCHROCKSNADDEL et al., 2006; FORREST et al., 2006; MOFFETT, 2003) e estresse oxidativo (PAWLAK et al., 2003). Estudos ainda indicam que o aumento dessa endotoxina gera processos de hipertensão, distúrbios lipídicos, anemia (PAWLAK et al., 2002) e doença cardiovascular aterosclerótica (PAWLAK; MYŚLIWIEC; PAWLAK, 2010).

Pesquisas em animais com insuficiência renal mostram uma correlação positiva entre a concentração de ácido quinolínico dosada no soro e o grau de insuficiência renal e correlação positiva com a concentração de creatinina, opondo-se à correlação negativa entre concentração de ácido quinolínico e parâmetros hematológicos, como hematócrito, hemoglobina e contagem de eritrócitos (PAWLAK, 2001; PAWLAK et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido quinolínico surge como uma alternativa para acompanhamento clínico e diagnóstico da insuficiência renal em pacientes que são tratados com cisplatina, já que é detectado antecipadamente à variação de concentração da creatinina sérica (PAWLAK, 2001; PAWLAK, 2002).

Porém é de extrema relevância que estudos ainda sejam realizados sobre a busca do ácido quinolínico como possível marcador de insuficiência renal em pacientes tratados com cisplatina, pois atualmente a gama de exames para diagnóstico e acompanhamento dessa patologia não garante precisão nem custo adequado para esse fim.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, L. M. G.; BIANCHI, M. L. P. Antioxidantes da dieta como inibidores da nefrotoxicidade induzida pelo antitumoral cisplatina. **Rev. Nutr.**, Campinas, SP, v. 17, n. 1, Jan/Mar, 2004.

CAMARGO, S. M. R.; SCHOR, N. Mecanismos celulares e moleculares da nefrotoxicidade pela cisplatina. **Rev J.Bras. Nefrol.** [s.l.], v. 21, n. 2, p. 71-81, 1999.

COSTA, J. A. C.; NETO, O. M, V; NETO, M. M. Insuficiência renal aguda. **Medicina**, Ribeirão Preto, SP, n. 36, p. 307-324, abr./dez.2003.

FORREST, C. M. et al. kynurenine pathway metabolism in patients with osteoporosis after 2 years of drug treatment. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [s.l.], v. 33, p. 1078-1087, 2006.

GUILLEMIN, G. J. et al. Quinolinic acid selectively induces apoptosis of human astrocytes: potential role in AIDS dementia complex. **Journal of Neuroinflammation**. [s.l.], n. 2, p. 16, 2005.

KIRSZTAJN, G. M. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** Rio de Janeiro, RJ, v. 43, n. 4, p. 257-264, Ago, 2007.

MACKAY, G. M. et al Tryptophan metabolism and oxidative stress in patients with chronic brain injury. **Eur. J. Neurol.** [s.l.], n. 13, p. 30-42, 2006.

MOFFETT, J. R.; NAMBOODIRI, M. A. Tryptophan and the immune response. **Immunol Cell Biol.** [s.l.], n. 81, p. 247-265, 2003.

MONTEIRO, S.R.; KIRSZTAJN, G. M. Introdução do clearance estimado de creatinina na rotina de um laboratório. **J Bras Nefrol**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. S25-S7, 2006.

PAWLAK, D.; TANKIEWICZ, A.; BUCZKO, W. Kynurenine and its metabolites in the rat with experimental renal insufficiency. **J Phys and Pharmacol.** [s.l.], n. 52, p. 755-766, 2001.

PAWLAK, D. et al.. Tryptophan metabolism via the kinurenine pathway in experimental chronic renal failure. **Nephron.** [s.l.], v. 3, n. 90, p. 328-335, 2002.

PAWLAK, D. et al. Contribution of quinolinic acid in the development of anemia in renal insufficiency. **Am J Physiol Renal Physiol**, Arkansas, v. 284, p. 693-700, 2003.

PAWLAK, K.; MYŚLIWIEC, M.; PAWLAK, D. Kynurenine pathway – a new link between endothelial dysfunction and carotid atherosclerosis in chronic kidney disease patients. **Medical University of Bialystok**, Poland, v. 55, p. 1-8, 2010.

PINTO, L. D. **Síntese e caracterização de compostos resultantes da interação de cisplatina com ácido guanidoacético e arginina.** TESE (Mestrado) Pontifícia Universidade Católica Rio de Janeiro, 2006.

PRICE, P. M.; SAFIRSTEIN, R. L.; MEGYESI, J. Protection of renal cells from cisplatin toxicity by cell cycle inhibitors. **Am J. Physiol Renal Physiol**, Arkansas, v. 286, n. 2, p. 378- 384, 2003.

PECOITS-FILHO, R. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação da Função Renal. **J. Bras Nefrol**, [s.l.], v. 26, n. 3, p. 4-5, Ago, 2004.

SAITO, K. et al. Mechanism of increases in L-kynurenine and quinolinic acid in renal insufficiency. **Am J Physiol Renal Physiol**, Arkansas, n. 279, p. 565-572, 2000.

SANTOS, N. A. G. **Efeito da cisplatina na função, estresse oxidativo e estado redox mitocondrial renal em ratos:** efeito protetor da dimetiluréia. 2006, p. 205. TESE (Doutorado em Toxicologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. São Paulo, 2006.

SAS, K. et al. Mitochondria, metabolic disturbances, oxidative stress and the Kynurenine system, with focus on neurodegenerative disorders. **J Neurol Sciences**, [s.l.], n. 257, p. 221-239, Abr 2007.

SCHWARCZ, R.; PELLICCIARI, R. Manipulation of Brain Kynurenines: Glial Targets, Neuronal Effects, and Clinical Opportunities. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**, [s.l.], v. 303. n.1, p. 1-10, 2002.

SCHROCKSNADEL, K et al. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. **Science Direct**, [s.l.], v. 64, p. 82-90, 2006.

SHUKLA, S. J. *et al.* Susceptibility loci involved in cisplatin-induced cytotoxicity and apoptosis. **National Institutes of Health**, Chicago, v.18, n. 3, p. 253-262, 1 march 2009.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **J. Bras Patol Med Lab**. [s.l.], v.43, n. 5, p. 329- 337, out, 2007.

SOUZA, M. V. N et al. Métodos de preparação e atividade biológica do ácido quinolínico e derivados. **Quim. Nova**, v. 26, n. 5, p. 694-698, 2003.

STONE, T. W. Neuropharmacology of quinolinic and kynurenic acids. **Pharmacological Reviews**, [s.l.], n. 45, p. 309-379, 1993. ,

STONE, T. W. Endogenous neurotoxins from tryptophan. **Toxicon**, [s.l.], v. 39, p. 61-73, 2001.

RAHMAN, A et al. The Excitotoxin Quinolinic Acid Induces Tau Phosphorylation in Human Neurons. **Plosone**, [s.l.], v. 4, n.7, p. 1-15, 2009.

RUDDICK, J. P. et al. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. **Expert Rev Mol Med**, [s.l.], n. 20, v. 31 n. 8, p.1-27, Ago, 2006.

TAVARES, R. G. et al. Quinolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes. **Neurochemistry International**, [s.l.], n. 40, p. 621-627, 2002.

TING, K. K.; BREW, B. J.; GUILLEMIN, G. J. Effect of quinolinic acid on human astrocytes morphology and functions: implications in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, [s.l.], v. 36, n.6, p. 1-13, 2009.